

***Carcinomas da Orofaringe associados ao
Vírus do Papiloma Humano***
Artigo de Revisão

Maria Leonor dos Santos Pinto Serra

Trabalho orientado por Dr. Marco Simão

2016

Resumo

A ideia de que os Carcinomas de Células Escamosas da Cabeça e Pescoço constituem um grupo homogêneo tem vindo a ser abandonada. Divergências nas tendências epidemiológicas deste grupo mostraram um aumento da incidência dos Carcinomas de Células Escamosas da Orofaringe (CCEO). Este crescimento deve-se ao aumento de CCEO induzido pelo HPV, enquanto é observada a diminuição dos CCE induzidos por tabaco e álcool. Este grupo representa uma entidade particular dos tumores da cabeça e pescoço, com a sua ocorrência em grupos mais jovens de idade. Apresenta características moleculares, diagnósticas e clínicas distintas estando associado a um melhor prognóstico, quando comparado ao grupo de carcinomas HPV(-)¹, pelo que é pertinente o seu estudo individualizado.

A existência de uma melhor resposta terapêutica neste grupo de doentes dá lugar à possibilidade de que a desintensificação terapêutica seja uma medida a aplicar, existindo atualmente vários ensaios com este objetivo em estudo. Os CCEO-HPV(+) possuem também potencial para prevenção através da vacinação, podendo esta constituir uma abordagem chave no futuro.

Esta revisão pretende assim descrever as características peculiares dos CCEO-HPV(+), salientando as diferenças perante o grupo HPV(-).

Abstract

The idea that Head and Neck Squamous Cell Carcinomas are a homogeneous group has been abandoned. Discrepancies in the epidemiological trends of this group showed an increased incidence of Oropharynx squamous cell carcinomas (OPSCC). This increase is due to increased OPSCC induced by Human Papillomavirus (HPV), while it is observed the decrease in SCC induced by tobacco and alcohol. This group of OPSCC-HPV(+) represents a particular entity of head and neck tumors, with its occurrence in a younger age group. It has distinct clinical, diagnostic and molecular features and is associated with

¹ Uma vez que detetar a presença de HPV em células tumorais ou em marcadores séricos para infeção por HPV não demonstra que exista uma conexão entre o vírus e a patogénese de determinado tumor, ao longo deste trabalho serão referidos como tumores HPV(+) ou HPV(-) os tumores induzidos ou não induzidos pelo Vírus do Papiloma Humano, respetivamente.

a better prognosis when compared to the group of HPV(-) carcinomas, so it is relevant to do their individualized study.

The existence of a better therapeutic response in these patients gives rise to the possibility that the de-escalation therapy is a measure to apply. Currently, there are several trials with this objective on study. OPSCC-HPV(+) also have potential for prevention by using vaccination, which may be a key approach in the future.

Therefore, this review aims to describe the peculiar characteristics of OPSCC-HPV(+), pointing out their differences when compared with the HPV(-) group.

Introdução

Os tumores da cabeça e do pescoço são um grupo heterogêneo de tumores caracterizados por uma origem anatômica comum e incluem os tumores da cavidade oral, orofaringe, laringe, hipofaringe e trato sinonasal. Desenvolvem-se, na sua grande maioria, a partir da mucosa, sendo estes classificados em Carcinomas das Células Escamosas da Cabeça e Pescoço (CCECP), e representam o sexto tumor mais frequente a nível mundial, constituindo um sério problema a nível dos cuidados de saúde [1-3].

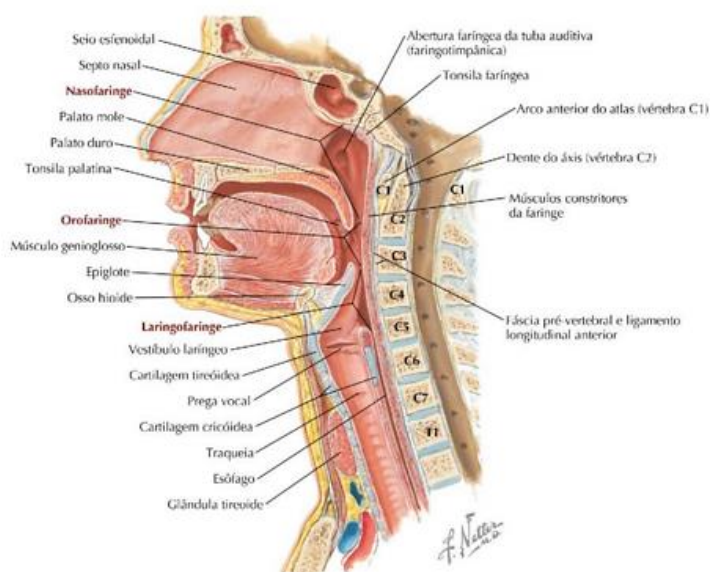


Figura 1 – Subdivisões da Faringe (Netter, Atlas de Anatomia Humana, 6ª edição, plate 64)

Desde há duas décadas que se tem vindo a verificar uma diminuição do número de novos diagnósticos dos CCECP da hipofaringe e da laringe [4]. Este declínio deveu-se, em parte, à divulgação de informação, alerta da população e, consequentemente, à redução do consumo excessivo de tabaco e álcool, fatores de risco já bem conhecidos

para este tipo de tumores [5]. Em contrapartida, tem-se vindo a observar, nas últimas décadas o aumento da incidência dos Carcinomas de Células Escamosas da Orofaringe (CCEO), dos quais fazem parte os tumores das amígdalas e da base da língua [4]. Este aumento tornou-se particularmente evidente em doentes sem antecedentes de tabagismo ou abuso de álcool, o que sugeriu a existência de outro possível agente etiológico. Este foi mostrado ser o caso em vários países como Reino Unido, Países Baixos, Dinamarca, Suécia e Dinamarca. [6]

O Vírus do Papiloma Humano (HPV) tem sido associado à patogénese dos Carcinomas de Células Escamosas (CCE) desde meados da década de 1970 [7]; desde 1995, são reconhecidos, pela International Agency for Research against Cancer (IARC), os HPV de alto risco 16 e 18 como carcinogénicos em humanos [8]. O papel destes vírus nos tumores cervicais é bem conhecido; no entanto, os HPV de alto risco estão também associados a tumores ano-genitais e outros CCE da cabeça e pescoço. [3]

Foi em 1983 sugerida, pela primeira vez, por Syrjänen, a relação entre os HPV e a carcinogénese das células escamosas orais e da orofaringe [9]. Desde então, muitos outros autores, nomeadamente Gillison et. al e Lindel et. al, têm suportado a suposição de que os carcinomas HPV + da cabeça e pescoço constituem uma entidade à parte [10,11].

A IARC tem atualmente reconhecido o HPV, em particular o tipo 16 [12], como fator etiológico emergente para o desenvolvimento de CCEO, maioritariamente das amígdalas palatinas e base da língua [13,14], com mais de 80% dos CCEO-HPV(+) relacionados com o genótipo HPV-16 [5]. No entanto, a associação deste vírus com carcinomas da cavidade oral, laringe, hipofaringe e outros locais de tumores da cabeça e pescoço é fraca, como tem sido demonstrado através de vários estudos utilizando a *hibridização in situ* do HPV-mRNA. [15]

Estes tumores HPV(+) são cada vez mais reconhecidos como um subgrupo específico dos CCECP, com um perfil biológico e clínico distinto dos tumores HPV(-), associados a um melhor prognóstico; como tal, é pertinente o seu estudo individualizado.

Nesta revisão, resumir-se-á a informação que é, até então, conhecida acerca da biologia do HPV, dos mecanismos moleculares através dos quais este vírus induz carcinogénese, bem como de aspetos clínicos, diagnósticos, prognósticos e terapêuticos no grupo de doentes com tumores das células escamosas da orofaringe – HPV(+) e ainda, o papel que a imunização possa ter nesta entidade.

Vírus do Papiloma Humano (HPV) e Carcinogénese

O HPV pertence à família dos Papillomaviridae e é um vírus pequeno de DNA não envelopado, com diâmetro de cerca de 52-55nm. É um vírus cujo genoma é constituído por uma dupla cadeia de DNA circular, ligada a histonas e rodeado por uma cápside proteica. É dividido em três componentes funcionais: região E (early), região L (late) e a região longa reguladora LCR (*long control region*). A região E (E1 a E7) é essencial para a replicação, transformação celular e transcrição vírica; a região L (L1 e L2) codifica proteínas da cápside; e a LCR é essencial para regular a replicação e transcrição do vírus [3,16].

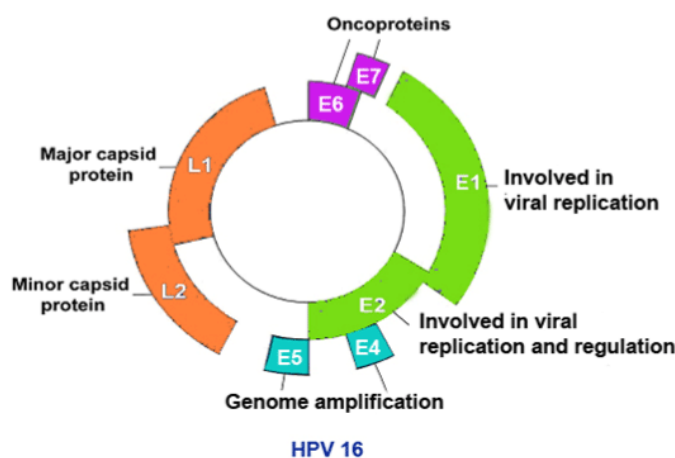


Figura 2 – Representação esquemática do HPV-16, mostrando a localização e funções da região Early e Late.

Até à data, são conhecidos mais de 200 genótipos diferentes do vírus do papiloma. Estes podem ser classificados segundo diferentes critérios, nomeadamente, tendo como base a capacidade que têm para promover malignização nas células do hospedeiro, sendo classificados em HPV de alto (tipos 16,18,31,33,...) ou baixo risco (6,11,40,42,...).

O HPV é um dos mais poderosos carcinogénios em humanos. Os genes E6 e E7 produzem as oncoproteínas E6 e E7 que conferem ao vírus potencial oncogénico através da inibição de duas proteínas oncosupressoras: a P53, considerada “o guardião do genoma” e Rb (retinoblastoma). Também o gene E5 contribui para o potencial maligno do vírus através da repressão do Complexo de Histocompatibilidade Major, e, principalmente no HPV-16, a oncoproteína E5 parece ativar e aumentar a via do EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), que regula a transcrição de genes, proliferação celular, apoptose, angiogénese, invasão tumoral e metastização. [17, 18]

Enquanto nos CCECP associados ao tabaco e álcool o mau funcionamento da P53 se deve a mutações, nos carcinomas associados ao HPV, a P53 *wild-type* é degradada pela

E6; podendo ser encontrada uma relação inversa entre as mutações da P53 e os carcinomas HPV(+) [19,20,21]. Por outro lado, a oncoproteína E7 inativa a pRb, que controla a fase G1-S do ciclo celular, levando a que haja progressão do ciclo. Esta inativação funcional da pRb leva a uma resposta compensatória com a sobre-expressão da p16 – uma importante proteína oncosupressora que regula o ciclo celular – desacelerando a progressão celular da fase G1-S. Esta sobre-expressão da p16 constitui outra diferença entre os tumores HPV(+) e HPV(-), sendo que, nestes últimos, a contínua exposição a tabaco e álcool podem levar à perda mutacional da p16 [22]. A sobre-expressão da proteína p16 parece ser um marcador da integração do HPV no DNA nuclear do hospedeiro e a coloração por imuno-histoquímica (IHQ) para p16 pode ser usada como fator preditor de HPV nos CCEO [23].

Os mecanismos através dos quais o vírus induz CCEO ainda não são totalmente claros, mas parece haver similaridade com os mecanismos encontrados nos tumores cervicais [24]. Uma das opções propostas é que, após a infeção por HPV na orofaringe, existe uma tentativa de evasão dos mecanismos imunes do hospedeiro e dá-se a expressão de oncogenes virais, levando à transformação celular mediada pelas oncoproteínas E6 e E7. Estas progressivas alterações genéticas conduzem assim à malignidade. Contudo, é provável que existam outras vias diferentes, já que a orofaringe é exposta a um grande número de carcinogéneos químicos, comparativamente ao trato genital. Alguns estudos provaram, ainda, existir um sinergismo estatisticamente significativo entre

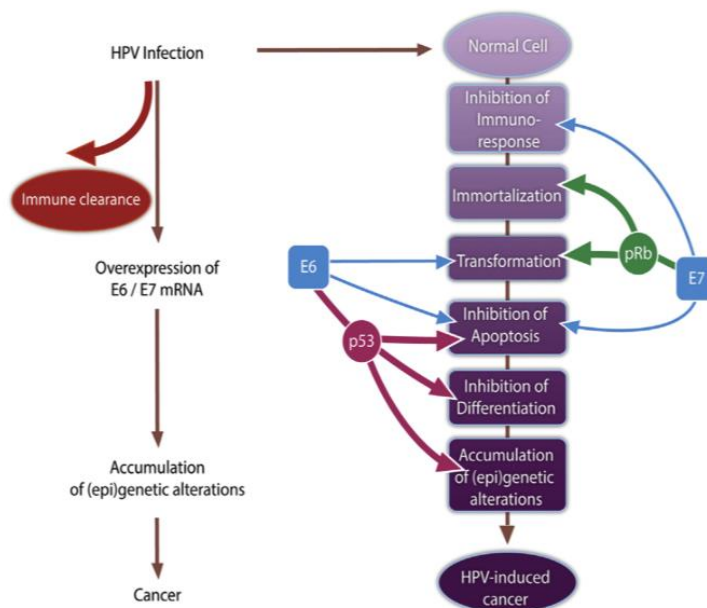


Figura 3 -Mecanismos de Carcinogénese pelo HPV

o álcool e o HPV. As bebidas alcoólicas conseguem modificar a mucosa, aumentando potencialmente a permeabilidade à infeção pelo vírus, ou podendo influenciar a resposta imune ao HPV [25]. Assim, a carcinogénese induzida pelo HPV crê-se ser um processo multifatorial.

Epidemiologia dos CCECP induzidos por HPV

Os CCECP são o sexto tipo mais comum de cancro em todo o Mundo, com aproximadamente 633000 novos casos diagnosticados e 355000 mortes por ano [26]. Estes tumores são causados maioritariamente pela exposição a tabaco e álcool. Com a diminuição da exposição a estes fatores, observou-se a diminuição da incidência de tumores da cavidade oral, laringe, e hipofaringe. No entanto, não se observou diminuição da incidência nos CCEO como seria de esperar, pelo contrário, esta tem aumentado [27,28,29].

Tornou-se recentemente evidente que a infeção por HPV de alto risco é uma etiologia emergente num subgrupo de CCE da Cabeça e Pescoço. Mais especificamente, foram encontradas prevalências relativamente elevadas de HPV-DNA em carcinomas da orofaringe (18,3-57%), excedendo metade de todos os carcinomas na região das amígdalas [30,31], o que explica o aumento da incidência destes tumores. Em 2008, dos estimados 85000 novos casos mundiais de CCEO, cerca de 25,6% (22000) foram atribuídos ao HPV, sendo que mais de três quartos se observaram em doentes do sexo masculino [32].

Dos mais de 200 genótipos diferentes de HPV existentes, o HPV-16 é o mais comumente encontrado na cavidade oral e está presente em cerca de 90% dos CCEO-HPV(+) [33, 34].

Em 2005, uma revisão sistemática da literatura demonstrou a existência de HPV-DNA em 35,6% dos CCEO [35]. Porém, existe uma grande variabilidade de prevalências a nível mundial, com a mais alta na América do Norte (72%) [36], comparada aos 17% do Sul da Europa [37], 12,6% no Taiwan [38] e, até, à baixa prevalência de 4,4% da Europa central e da América Latina [39].

O aumento da prevalência deste grupo de tumores pode dever-se à mudança de comportamentos sexuais, como veremos adiante. Também a diminuição da taxa de amigdalectomias pode contribuir para este aumento: este procedimento parece ser um fator protetor, uma vez que reduz o tecido linfoide suscetível a carcinogénese e, subsequentemente, a transformação maligna [40].

O típico doente com CCEO-HPV(+) é descrito como sendo homem, caucasiano, entre os 40 e 55 anos de idade, não fumador e sem hábitos alcoólicos marcados, com a localização do tumor nas amígdalas e/ou base da língua e uma boa resposta à terapêutica adjuvante [41].

Fatores de Risco

Os CCECP, incluindo os da orofaringe, têm sido fortemente associados a doentes com antecedentes de hábitos alcoólicos e tabágicos marcados. Nos tradicionais CCEO-HPV(-), a idade de início da doença é mais tardia, geralmente por volta da sétima década de vida. Outros fatores de risco incluem má higiene oral, uma dieta alimentar pobre em fruta e verduras e doença inflamatória crónica na cavidade oral. Porém, os tradicionais fatores de risco são suplantados por outros nos CCECP-HPV(+), nomeadamente relacionados com a história sexual do doente [42,43], como veremos adiante.

A idade de apresentação nos doentes com CCEO-HPV(+) é geralmente inferior, surgindo alguns anos antes do que nos indivíduos com tumores HPV(-) [41]. Um estudo mostrou que doentes com idade inferior a 55 anos têm um risco 3,4 vezes maior de infeção por HPV carcinogénico [44]; também há evidência de maior associação de infeção por HPV-16 e tumor das amígdalas em doentes com menos de 40 anos de idade [45]. O aumento da incidência de CCEO é observado maioritariamente em doentes com menos de 60 anos [46].

Como referido, a história sexual está intimamente relacionada com o risco de desenvolver CCECP-HPV(+). Este risco eleva-se com o aumento do número de parceiros sexuais, quer seja sexo oral, vaginal ou contacto anal. Aumenta, também, com a existência prévia de DST's (Doenças Sexualmente Transmissíveis), incluindo verrugas genitais, bem como com o início precoce da vida sexual [42,43]. Adicionalmente, um risco aumentado de CCE das amígdalas foi observado em doentes cujas mulheres tinham história de displasia ou carcinoma cervical documentado [47]. É provável que o recente aumento da incidência desta entidade esteja relacionado com a alteração do comportamento sexual que se tem vindo a verificar na sociedade [48,49].

Certas condições e comportamentos, que alteram a imunidade, podem ser importantes na transformação em malignidade de uma infeção por HPV. Como exemplo disto, temos o consumo de marijuana que foi recentemente identificado como sendo um fator de risco independente para CCECP-HPV(+). A força desta associação aumenta com a intensidade, duração e anos cumulativos em que é fumada marijuana [43].

A exposição a álcool e tabaco como fator de risco para infeção por HPV e CCECP-HPV(+) é ainda controversa. Existem alguns estudos que apontam para uma associação positiva, sugerindo que fumar leva a imunossupressão e potenciação da carcinogénese

pelo vírus [50], enquanto outros não encontram nenhuma evidência significativa desta associação [51].

Tanto os CCECP-HPV(+) como os HPV(-) apresentam maior incidência em indivíduos do sexo masculino, com um rácio de aproximadamente 3:1. O porquê desta décalage, nos carcinomas não relacionados com o vírus, pode dever-se à diferença de hábitos alcoólicos e tabágicos entre os dois géneros, razão pela qual o rácio tem vindo a diminuir neste grupo. Contudo, esta diferença não é bem explicada no grupo de CCECP-HPV(+). A predominância no sexo masculino não pode ser completamente explicada pelos comportamentos sexuais, o que sugere a existência de possíveis alterações biológicas, ou outras características que predisponham os homens a este tipo de acontecimento [51,52,53]. São também sugeridas como explicação, diferenças hormonais ou a eventual proteção imunitária decorrente da seroconversão em resposta a infeção cervical por HPV nas mulheres [54,55,56,57]. Outra hipótese para explicar esta discrepância é que a transmissão do vírus possa ser maior em homens que façam sexo oral a mulheres, devido, possivelmente, a um maior número de cópias de HPV na vagina e no colo do útero [58].

Além do já referido, a imunodeficiência é também um fator de risco para CCEO-HPV(+). Foi relatado que doentes HIV+ têm 2 a 6 vezes mais risco de desenvolver CCECP-HPV(+) [59,60].

Adicionalmente, os CCEO-HPV(+) estão associados a indivíduos pertencentes a estratos socioeconómicos mais elevados [61,62], com melhores rendimentos, embora este fator não seja unanimemente aceite.

HPV +	HPV -
<ul style="list-style-type: none"> • Número elevado de parceiros sexuais; • Início da vida sexual em idades jovens; • DST's prévias; • Consumo de Marijuana; • Imunodeficiência. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hábitos tabágicos; • Hábitos alcoólicos; • Má higiene oral; • Dieta alimentar pobre em fruta e legumes.

Figura 3 - Comparação dos fatores de risco para CCEO HPV(+) e HPV(-)

Métodos de deteção de HPV em CCEO

Apesar de, atualmente, lidar com carcinomas da orofaringe não necessite da determinação do HPV-status, testar a presença deste vírus em doentes com CCEO tem-se vindo a tornar cada vez mais uma prática. A determinação do HPV-status pode ser particularmente importante em doentes com carcinomas da orofaringe que não apresentem fatores de risco ambientais e em doentes com metástases no pescoço cuja localização do tumor primário não seja conhecida.

Como já mencionado, estes tumores constituem uma entidade separada dentro dos CCECP, com uma clínica e características histopatológicas distintas, associados a uma melhor *performance status* e a melhor prognóstico [63], mas, muitas vezes, detetados em estadios mais avançados. Assim, a deteção de HPV parece ter um papel importante como biomarcador, avaliando a presença e evolução da doença, abrangendo vários aspetos, desde a deteção precoce da doença, localização tumoral, até à seleção de doentes que beneficiaram de terapêuticas específicas e à resposta tumoral após tratamento.

A deteção molecular de HPV-DNA é o método *gold-standart* para identificação do vírus em tecidos e em amostras de células esfoliadas. Esta identificação pode ser realizada recorrendo a diferentes técnicas, com diferentes sensibilidades e especificidades, como polymerase chain reaction (PCR), hibridização southern blot e hibridização in situ (ISH) [64].

A avaliação serológica parece ser menos sensível do que a análise de células esfoliadas e, atualmente, não permite a avaliação da maioria dos tipos de HPV existentes. Além disto, a seropositividade para o HPV é indicadora não só de uma infeção atual, mas também de infeções passadas, quer da orofaringe, quer de outras localizações, nomeadamente da área ano-genital que constitui a origem mais provável de HPV na maioria dos doentes com testes serológicos positivos para o vírus [65].

Como já referido, os CCECP-HPV(+) e os HPV(-) apresentam diferentes marcas genéticas que levam a diferente desenvolvimento e progressão tumoral. Contudo, detetar simplesmente a presença de HPV em células tumorais ou em marcadores séricos para infeção por HPV não demonstra que exista uma conexão entre o vírus e a patogénese de determinado tumor [66]. Posto isto, e à semelhança do que a literatura sobre o carcinoma do colo do útero estabeleceu, é necessário identificar atividade de transcrição do vírus para demonstrar associação entre o HPV e a carcinogénese. Os marcadores de transcrição

do HPV incluem a sobre-expressão da proteína oncosupressora p16 e a expressão das proteínas E6 e E7, já abordadas anteriormente [67,68].

A identificação de elevados níveis da proteína p16 por imunohistoquímica (IHQ) é o biomarcador que melhor se conhece para detetar atividade transcricional do HPV [69]. Estes níveis são incomuns em CCECP-HPV(-) e a perda desta expressão proteica está associada a um pior prognóstico, como seria de esperar, dado o seu papel oncosupressor [70]. A p16 tem um papel importante não só como biomarcador para o *status* do HPV, com 46%-98% dos CCEO-HPV(+) com resultado positivo para a sua sobre-expressão [71], mas representa também um indicador de bom prognóstico *per se*, independentemente do *status* vírico [72-74].

Há, no entanto, que ter em atenção que, apesar da elevada expressão de p16 ser incomum nos CCEO-HPV(-), existem outros mecanismos não identificados, para além da inativação funcional da pRb induzida pelo HPV, para que este aumento se verifique (stress, envelhecimento...), pelo que este método carece de especificidade para HPV de alto risco [75]. Por esta razão, recomenda-se que o vírus seja avaliado concomitantemente pela deteção de DNA viral e com a determinação dos níveis de p16, principalmente em doentes jovens, sem os fatores de risco clássicos, constituindo este conjunto uma boa ferramenta para estabelecer o diagnóstico de CCEO-HPV(+) [76].

Prognóstico

Adicionalmente ao fato de terem características histopatológicas e moleculares diferentes, os CCECP-HPV(+) têm um prognóstico melhor do que os não induzidos por HPV. Múltiplos estudos demonstraram que doentes com CCEO-HPV(+), identificados através de PCR, ISH ou IHQ para p16 em tecido tumoral, apresentam melhor sobrevida global e livre de doença, comparativamente àqueles com CCEO-HPV(-) [77-79]. Este dado mantém-se mesmo após se ajustarem as diferenças nos fatores associados a bom prognóstico em doentes HPV(+) (menor idade, melhor *performance status*, menos comorbilidades, pequenos fumadores). Foi concluído que estes fatores apenas explicam 10% das diferenças na sobrevida que se observaram entre os dois grupos de doentes [77].

O mecanismo pelo qual se verifica uma melhor sobrevida nestes doentes é ainda incerto. Porém, existem vários motivos que podem explicar, pelo menos parcialmente, a associação dos CCEO-HPV(+) a um melhor prognóstico. De entre estes motivos, pode salientar-se a melhor resposta obtida com as terapêuticas no geral já que estes tumores

possuem menos e diferentes alterações a nível genético (já abordadas anteriormente) [80,81]; há também maior radiosensibilidade verificada nestes tumores [82] e melhor resposta apoptótica devido à p53 não se encontrar com mutações. Os indivíduos com CCEO-HPV(+) apresentam também menor risco para desenvolver metástases ou um segundo tumor primário, devido ao facto de estes doentes não apresentarem, geralmente, antecedentes de tabagismo ou de abuso de álcool e, por isso, não existir a malignização de campo típica dos CCECP associados a hábitos tabágicos e alcoólicos [10].

O perfil dos doentes com CCEO-HPV(+) inclui, como mencionado, doentes mais jovens e, conseqüentemente, com menos comorbilidades e melhor *performance status*, contribuindo também para a melhor sobrevida neste grupo [83].

Implicações Clínicas

Os CCECP possuem um grande impacto na qualidade de vida e na sua longevidade. Têm vindo a surgir melhorias dos resultados clínicos devido aos desenvolvimentos de técnicas cirúrgicas, radioterapia, quimioterapia e agentes biológicos. Contudo, apesar dos avanços e da abordagem multidisciplinar, o tratamento mantém-se complexo e associado a uma elevada morbilidade, com apenas o aparecimento de duas novas opções terapêuticas aprovadas no decorrer dos últimos 30 anos – cirurgia robótica, que tem facilitado a abordagem cirúrgica trans-oral e os anticorpos-EGFR (epidermal growth factor receptor) [84].

A apresentação dos CCEO-HPV(+) é também distinta da dos outros CCECP; geralmente, manifestam-se num estadio clínico mais avançado, com mais nódulos atingidos, apesar da pequena extensão tumoral. Por outro lado, podem também estar clinicamente ocultos, mas, na maioria das vezes, apresentam-se com o atingimento precoce de nódulos linfáticos.

Atualmente, o tratamento protocolado para os CCEO é dependente do estadio da doença e das preferências quer do doente, quer do profissional de saúde. Para estadios precoces (T1-T2, n0), recomenda-se tratamento com uma única modalidade, usualmente cirurgia ou radioterapia. Para estadios mais avançados, os tratamentos *standart* incluem quimioterapia com ou sem dissecação do pescoço, ou ressecção cirúrgica com reconstrução e quimioterapia pós-operatória, consoante a necessidade. Estes métodos de tratamento parecem aplicar-se em ambos os sub-grupos HPV(+) e HPV(-) [85,86].

Como já abordado, os doentes com CCEO-HPV(+) têm tendência para ser mais jovens e com menor exposição a tabaco e álcool. Apesar da apresentação da doença ser mais avançada neste grupo, é observada melhor taxa de sobrevida nestes doentes, independentemente da modalidade terapêutica observada. Devido a isto, tem sido sugerida a alteração no atual sistema de classificação para CCECP, de modo a poder ser refletida a diferença do *status* dos CCEO-HPV(+) [87].

A existência de uma melhor resposta deste grupo aos tratamentos dá lugar à possibilidade de que a desintensificação da terapêutica seja uma medida adequada para estes tumores, levando a uma menor toxicidade e, conseqüentemente, menor morbilidade, bem como à melhoria da qualidade de vida, sem pôr em causa a sua eficácia. Existem, atualmente, múltiplos ensaios tendo em vista esta desintensificação da terapêutica como atitude face aos CCEO-HPV(+). Apesar da falta de evidência para suportar a redução da intensidade dos tratamentos em vários ensaios, muitos investigadores apontam que os esquemas de quimioterapia em concomitância constituem tratamento excessivo no grupo de doentes com CCEO-HPV(+) [88,89]. Na maioria dos ensaios clínicos, os protocolos de redução da intensificação do tratamento passam por diminuir a intensidade da radioterapia ou em substituir a cisplatina por cetuximab nos regimes de quimioterapia. Esta última medida apresenta alguma controvérsia quanto aos benefícios que possa surtir nos CCEO-HPV(+) [90-91].

As vacinas terapêuticas são novas estratégias, cujo alvo é melhorar a resposta imunitária mediada por células T nos CCE-HPV(+). Encontram-se a ser investigadas por ensaios clínicos em fase I e II, alguns destes associando a ação de quimioterapia para estimular a sua eficácia [92,93].

Um dos métodos propostos para prevenção da infeção persistente por HPV, bem como para as conseqüências que daí advêm, é a vacinação. Atualmente, existem disponíveis duas vacinas: a bivalente Cervarix (HPV 16/18) e a quadrivalente Gardasil (HPV 6/11/16/18). Estas vacinas têm demonstrado a sua eficácia na prevenção de lesão pré-cancerígena anal, cervical, vaginal e vulvar em indivíduos previamente não expostos ao HPV [58,94,95]. Infelizmente, estas vacinas apenas provaram a sua eficácia quando administradas antes de existir infeção estabelecida, a duração desta proteção é ainda incerta e o seu custo é elevado [96]. Relativamente à orofaringe, têm sido realizadas investigações em modelos animais que revelaram redução do desenvolvimento de lesões orais por HPV em casos imunizados [97]. Em 2013, foi concluído, num estudo clínico

randomizado conduzido pela IARC, que a vacina bivalente, usada na prevenção de carcinoma cervical, também reduziu as infeções orais de HPV 16 e 18 em 93,3% [98].

Testar e avaliar a eficácia da vacina na prevenção de CCEO é difícil, não só porque ainda não é completamente clara a patogénese da doença, mas também porque não existe um estadio óbvio de lesão pré-cancerígena relacionado com o HPV. Assim, é provável que os efeitos da vacinação nos CCEO-HPV(+) só se saibam daqui a algum tempo, quando existirem resultados de estudos longitudinais sobre a incidência desta patologia antes e depois da introdução da vacinação.

Apesar de todas estas opções, o tratamento ótimo para doentes com CCEO-HPV(+) permanece incerto. Antes de se alterarem as atuais estratégias recomendadas, são necessários mais resultados capazes de determinar a eficácia das diferentes modalidades terapêuticas disponíveis, quer para os CCEO-HPV(+), quer para os não induzidos pelo vírus [99].

Conclusão

Está estabelecido que o HPV, em particular o genótipo 16, constitui um agente causal para CCEO-HPV(+). Estes diferem a nível epidemiológico, molecular, prognóstico e também nas suas características clínicas, quando comparados aos não induzidos pelo vírus. O típico doente com CCEO-HPV(+) é descrito como sendo homem, caucasiano, entre os 40 e 55 anos de idade, não fumador e sem hábitos alcoólicos marcados, com a localização do tumor nas amígdalas e/ou base da língua, com baixo nível TNM e uma boa resposta à terapêutica adjuvante. O mecanismo de carcinogénese ainda não é bem descrito, sendo necessários mais estudos para auxiliar o desenvolvimento de modalidades de tratamento e de prevenção ótimas.

A deteção de HPV e da sua atividade biológica parece ter um papel importante como biomarcador, avaliando a presença e evolução da doença, selecionando doentes que beneficiaram de terapêuticas específicas e esclarecendo o papel do HPV em localizações diferentes da orofaringe. No entanto, apesar de muita pesquisa, existe muita discordância nas técnicas de deteção a adotar.

A existência de uma melhor resposta deste grupo aos tratamentos no geral dá lugar à possibilidade de que a desintensificação da terapêutica seja uma medida adequada para estes tumores. Porém, é provável que a abordagem chave no futuro passe pela

prevenção e, com isto em vista, são necessários mais estudos sobre a vacinação profilática, mais especificamente relativos à orofaringe.

	HPV +	HPV-
Incidência	A aumentar	A diminuir
Idade	Indivíduos mais jovens (com menos de 60 anos)	Indivíduos mais velhos (com mais de 60 anos)
Género	Masculino (3:1)	Masculino (3:1)
Fatores de Risco	Comportamentos sexuais; Consumo de Marijuana; Imunossupressão.	Longa história de consumo de álcool e/ou tabaco; Má higiene oral; Dieta pobre em fruta e legumes.
Localização	Base da Língua; Amígdalas palatinas.	Qualquer localização.
Malignização de Campo	Não	Sim
Biomarcadores	P16 \nearrow ; Rb \searrow ; P53 <i>wild-type</i>	P16 \searrow ; Rb \nearrow ; P53 mutada.
Estadio ao diagnóstico	T3-4; N2-3	Variável
Prognóstico	Muito bom: sensibilidade aumentada à radioterapia e quimioterapia.	Mau
Metástases/ 2º tumor primário	Raro	Frequente
Sobrevida	Melhor	Pior

Figura 4 - Quadro resumo das diferenças entre os CCEO HPV(+) e HPV(-)

Referências Bibliográficas

- 1] Elrefaey, S., Massaro, M. A., Chiocca, S., Chiesa, F., & Ansarin, M. (2014). HPV in oropharyngeal cancer: the basics to know in clinical practice. *Acta Otorhinolaryngologica Italica : Organo Ufficiale Della Societa Italiana Di Otorinolaringologia E Chirurgia Cervico-Facciale*, 34(5), 299–309;
- 2] Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917 [PMID: 21351269 DOI: 10.1002/ijc.25516];
- 3] Woods RSR, O'Regan EM, Kennedy S, Martin C, O'Leary JJ, Timon C. Role of human papillomavirus in oropharyngeal squamous cell carcinoma: A review. *World J Clin Cases* 2014; 2(6): 172-193;
- 4] Dalianis, T. Human papillomavirus and oropharyngeal cancer, the epidemics, and significance of additional clinical biomarkers or prediction of response to therapy (review). *Int. J. Oncol.* 2014, 44,1799–1805;
- 5] Whang, S., Filippova, M., & Duerksen-Hughes, P. (2015). Recent Progress in Therapeutic Treatments and Screening Strategies for the Prevention and Treatment of HPV-Associated Head and Neck Cancer. *Viruses*, 7(9), 5040–5065.
- 6] Tribius, S., & Hoffmann, M. (2013). Human papilloma virus infection in head and neck cancer. *Deutsches Ärzteblatt International*, 110(11), 184–90, 190e1. <http://doi.org/10.3238/arztebl.2013.0184>;
- 7] zur Hausen H. Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas. *Curr Top Microbiol Immunol* 1977; 78: 1-30 [PMID: 202434];
- 8] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1995; 64: 1-378 [PMID: 16755705]
- 9] Syrjänen K, Syrjänen S, Lamberg M, Pyrhönen S, Nuutinen J. Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. *Int J Oral Surg* 1983; 12: 418-424 [PMID: 6325356];
- 10] Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al.: Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 709–20;
- 11] Lindel K, Beer KT, Laissue J, Greiner RH, Aebersold DM: Human Papillomavirus positive squamous cell carcinoma of the oropharynx: a radiosensitive subgroup of head and neck carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 805–13;
- 12] Monograph volume 90, 2007; <http://monographs.iarc.fr>) tirado do artigo - 1-s2.0-S1053429611001;
- 13] Paz IB, Cook N, Odom-Maryon T, Xie Y, Wilczynski SP. Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer. An association of HPV 16 with squamous cell carcinoma of Waldeyer's tonsillar ring. *Cancer* 1997; 79: 595-604 [PMID: 9028373];
- 14] Andl T, Kahn T, Pfuhl A, Nicola T, Erber R, Conradt C, Klein W, Helbig M, Dietz A, Weidauer H, Bosch FX. Etiological involvement of oncogenic human papillomavirus in tonsillar squamous

- cell carcinomas lacking retinoblastoma cell cycle control. *Cancer Res* 1998; 58: 5-13 [PMID: 9426048];
- 15| Combes JD, Franceschi S. Role of human papillomavirus in non-oropharyngeal head and neck cancers. *Oral Oncol* 2014; 50: 370-379 [PMID: 24331868 DOI: 10.1016/j.oraloncology.2013.11.004];
 - 16| S. R. Prabhu and D. F. Wilson, "Human papillomavirus and oral disease—emerging evidence: a review," *Australian Dental Journal*, vol. 58, no. 1, pp. 2–10, 2013;
 - 17| Langer, C.J. Exploring biomarkers in head and neck cancer. *Cancer* 2012, 118, 3882–3892;
 - 18| Best, S.R.; Niparko, K.J.; Pai, S.I. Biology of human papillomavirus infection and immune therapy for HPV-related head and neck cancers. *Otolaryngol. Clin. N. Am.* 2012, 45, 807–822;
 - 19| Yuan, C.H.; Filippova, M.; Duerksen-Hughes, P. Modulation of apoptotic pathways by human papillomaviruses (HPV): Mechanisms and implications for therapy. *Viruses* 2012, 4, 3831–3850;
 - 20| M. Dai, G. M. Clifford, F. Le Calvez et al., "Human papillomavirus type 16 and TP53 mutation in oral cancer: matched analysis of the IARC multicenter study," *Cancer Research*, vol. 64, no. 2, pp. 468–471, 2004;
 - 21| Fallai C, Perrone F, Licitra L, Pilotti S, Locati L, Bossi P, Orlandi E, Palazzi M, Olmi P. Oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with radiotherapy or radiochemotherapy: prognostic role of TP53 and HPV status. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009, 75:1053-1059;
 - 22| C.B. Lajer and C.V. Buchwald, "The role of human papillomavirus in head and neck cancer," *APMIS*, vol. 118, no. 6-7, pp. 510–519, 2010;
 - 23| El-Naggar AK, Westra WH. p16 expression as a surrogate marker for HPV-related oropharyngeal carcinoma: a guide for interpretative relevance and consistency. *Head Neck.* 2012; 34:459–461;
 - 24| Adams, A.K.; Wise-Draper, T.M.; Wells, S.I. Human papillomavirus induced transformation in cervical and head and neck cancers. *Cancers* 2014, 6, 1793–1820;
 - 25| Smith EM, Ritchie JM, Summersgill KF, Hoffman HT, Wang DH, Haugen TH, Turek LP: Human Papillomavirus in Oral Exfoliated Cells and Risk of Head and Neck Cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2004, 96(6);
 - 26| Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917 [PMID: 21351269 DOI: 10.1002/ijc.25516];
 - 27| Mehta V, Yu GP, Schantz SP. Population-based analysis of oral and oropharyngeal carcinoma: changing trends of histopathologic differentiation, survival and patient demographics. *Laryngoscope.* 2010; 120:2203–2212;
 - 28| Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, Gillison ML. Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *J Clin Oncol.* 2008; 26:612–619;
 - 29| Sturgis EM, Cinciripini PM. Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence: an emerging epidemic of human papillomavirus-associated cancers? *Cancer.* 2007; 110:1429–1435;

- 30| S.M. Schwartz, J.R. Daling, D.R. Doody, G.C. Wipf, J.J. Carter, M.M. Madeleine, et al., Oral cancer risk in relation to sexual history and evidence of human papillomavirus infection, J. Natl. Cancer Inst. 90 (1998) 1626–1636;
- 31| R. Herrero, X. Castellsagué, M. Pawlita, J. Lissowska, F. Kee, P. Balaran, et al., Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study, J. Natl. Cancer Inst. 95 (2003) 1772–1783;
- 32| de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, Plummer M. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. Lancet Oncol2012; 13: 607-615 [PMID: 22575588 DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70137-7];
- 33| Kero K, Rautava J, Syrjänen K, Grenman S, Syrjänen S. Oral mucosa as a reservoir of human papillomavirus: point prevalence, genotype distribution, and incident infections among males in a 7-year prospective study. Eur Urol2012; 62: 1063-1070 ;
- 34| St Guily JL, Clavel C, Okaïs C, Prétet JL, Beby-Defaux A, Agius G, Birembaut P, Jacquard AC, Léocmach Y, Soubeyrand B, Riethmuller D, Denis F, Mougin C. Human papillomavirus genotype distribution in tonsil cancers. Head Neck Oncol2011; 3: 6;
- 35| Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev2005; 14: 467-475;
- 36| Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, Jiang B, Goodman MT, Sibug-Saber M, Cozen W, Liu L, Lynch CF, Wentzensen N, Jordan RC, Altekruse S, Anderson WF, Rosenberg PS, Gillison ML. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. J Clin Oncol2011; 29: 4294-4301;
- 37| de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, Plummer M. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. Lancet Oncol2012; 13: 607-615;
- 38| Chien CY, Su CY, Fang FM, Huang HY, Chuang HC, Chen CM, Huang CC. Lower prevalence but favorable survival for human papillomavirus-related squamous cell carcinoma of tonsil in Taiwan. Oral Oncol2008; 44: 174-179;
- 39| Ribeiro KB, Levi JE, Pawlita M, Koifman S, Matos E, ElufNeto J, Wunsch-Filho V, Curado MP, Shangina O, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Daudt A, Menezes A, Bencko V, Mates D, Fernandez L, Fabianova E, Gheit T, Tommasino M, Boffetta P, Brennan P, Waterboer T. Low human papillomavirus prevalence in head and neck cancer: results from two large case-control studies in high-incidence regions. Int J Epidemiol2011; 40: 489-502;
- 40| Fakhry, C., Andersen, K. K., Christensen, J., Agrawal, N., & Eisele, D. W. (2015). The Impact of Tonsillectomy upon the Risk of Oropharyngeal Carcinoma Diagnosis and Prognosis in the Danish Cancer Registry, 1–8. <http://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-15-0101>;
- 41| Marur S, D’Souza G, Westra WH, Forastiere AA: HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. Lancet Oncol 11: 781e789,2010;

- 42] Kreimer AR, Alberg AJ, Daniel R, Gravitt PE, Viscidi R, Garrett ES, et al. (2004). Oral human papillomavirus infection in adults is associated with sexual behavior and HIV serostatus. *J Infect Dis* 189:686-698;
- 43] Gillison ML, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, et al. (2008). Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 100:407-420;
- 44] Smith EM, Ritchie JM, Summersgill KF, Klussmann JP, Lee JH, Wang D, Haugen TH, Turek LP. Age, sexual behavior and human papillomavirus infection in oral cavity and oropharyngeal cancers. *Int J Cancer* 2004; 108: 766-772 [PMID: 14696105 DOI: 10.1002/ijc.11633];
- 45] El-Mofty SK, Lu DW. Prevalence of human papillomavirus type 16 DNA in squamous cell carcinoma of the palatine tonsil, and not the oral cavity, in young patients: a distinct clinicopathologic and molecular disease entity. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1463-1470 [PMID: 14576481];
- 46] Chaturvedi AK, Anderson WF, Lortet-Tieulent J, Curado MP, Ferlay J, Franceschi S, Rosenberg PS, Bray F, Gillison ML. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4550-4559 [PMID: 24248688 DOI: 10.1200/JCO.2013.50.3870];
- 47] Hemminki K, Dong C, Frisch M (2000). Tonsillar and other upper aerodigestive tract cancers among cervical cancer patients and their husbands. *Eur J Cancer Prev* 9:433-437;
- 48] Heck JE, Berthiller J, Vaccarella S, et al. Sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. *int J Epidemiol* 2010;39:166-81;
- 49] Smith EM, Ritchie JM, Summersgill KF, et al. Age, sexual behaviour, and human papillomavirus infection in oral cavity and oropharyngeal cancers. *int J Cancer* 2004;108:766-72;
- 50] Sinha P, Logan HL, Mendenhall WM. Human papillomavirus, smoking, and head and neck cancer. *Am J Otolaryngol* 2012; 33: 130-136 [PMID: 21546122 DOI: 10.1016/j.amjoto.2011.02.001];
- 51] Chaturvedi AK. Epidemiology and clinical aspects of HPV in head and neck cancers. *Head Neck Pathol* 2012; 6 Suppl 1: S16-S24 [PMID: 22782220 DOI: 10.1007/s12105-012-0377-0];
- 52] Colevas AD. Population-based evaluation of incidence trends in oropharyngeal cancer focusing on socioeconomic status, sex, and race/ethnicity. *Head Neck* 2014; 36: 34-42 [PMID: 23633438 DOI: 10.1002/hed.23253];
- 53] Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 2009; 45: 309-316 [PMID: 18804401 DOI: 10.1016/j.oraloncology.2008.06.002];
- 54] Gillison ML, Castellsagué X, Chaturvedi A, Goodman MT, Snijders P, Tommasino M, Arbyn M, Franceschi S. Eurogin Roadmap: comparative epidemiology of HPV infection and associated cancers of the head and neck and cervix. *Int J Cancer* 2014; 134: 497-507 [PMID: 23568556 DOI: 10.1002/ijc.28201];
- 55] Shatalova EG, Klein-Szanto AJ, Devarajan K, Cukierman E, Clapper ML. Estrogen and cytochrome P450 1B1 contribute to both early- and late-stage head and neck carcinogenesis.

- Cancer Prev Res (Phila) 2011; 4: 107-115 [PMID: 21205741 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0133];
- 56] Markowitz LE, Sternberg M, Dunne EF, McQuillan G, Unger ER. Seroprevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18 in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. J Infect Dis 2009; 200: 1059-1067 [PMID: 19719390 DOI: 10.1086/604729];
 - 57] Safaeian M, Porras C, Schiffman M, Rodriguez AC, Wacholder S, Gonzalez P, Quint W, van Doorn LJ, Sherman ME, Xhenseval V, Herrero R, Hildesheim A. Epidemiological study of anti-HPV16/18 seropositivity and subsequent risk of HPV16 and -18 infections. J Natl Cancer Inst 2010; 102: 1653-1662 [PMID: 20944077 DOI: 10.1093/jnci/djq384];
 - 58] D'Souza G, Dempsey A. The role of HPV in head and neck cancer and review of the HPV vaccine. Prev Med 2011; 53 Suppl 1: S5-S11 [PMID: 21962471 DOI: 10.1016/j.ypmed.2011.08.001];
 - 59] Engels EA, Biggar RJ, Hall HI, Cross H, Crutchfield A, Finch JL, Grigg R, Hylton T, Pawlish KS, McNeel TS, Goedert JJ. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. Int J Cancer 2008; 123: 187-194 [PMID: 18435450 DOI: 10.1002/ijc.23487];
 - 60] Gillison ML. Oropharyngeal cancer: a potential consequence of concomitant HPV and HIV infection. Curr Opin Oncol 2009; 21: 439-444 [PMID: 19587593 DOI: 10.1097/CCO.0b013e32832f3e1b];
 - 61] Boscolo-Rizzo P, Del Mistro A, Bussu F, Lupato V, Baboci L, Almadori G, DA Mosto MC, Paludetti G. New insights into human papillomavirus-associated head and neck squamous cell carcinoma. Acta Otorhinolaryngol Ital 2013; 33: 77-87 [PMID: 23853396];
 - 62] Fakhry C, Westra WH, Li S, Cmelak A, Ridge JA, Pinto H, Forastiere A, Gillison ML. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. J Natl Cancer Inst 2008; 100: 261-269 [PMID: 18270337 DOI: 10.1093/jnci/djn011];
 - 63] Ragin CC, Taioli E. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: review and meta-analysis. Int J Cancer 2007; 121: 1813-1820 [PMID: 17546592 DOI: 10.1002/ijc.22851];
 - 64] Zaravinos A, Mammas IN, Sourvinos G, Spandidos DA. Molecular detection methods of human papillomavirus (HPV). Int J Biol Markers. 2009, 24:215-222;
 - 65] Pannone, G., Santoro, A., Papagerakis, S., Lo Muzio, L., De Rosa, G., & Bufo, P. (2011). The role of human papillomavirus in the pathogenesis of head & neck squamous cell carcinoma: an overview. Infectious Agents and Cancer, 6(1), 4. <http://doi.org/10.1186/1750-9378-6-4>;
 - 66] Snijders PJ, van den Brule AJ, Meijer CJ (2003). The clinical relevance of human papillomavirus testing: relationship between analytical and clinical sensitivity. J Pathol 201;1-6;
 - 67] Wiest T, Schwarz E, Enders C, Flechtenmacher C, Bosch FX (2002). Involvement of intact HPV16 E6/E7 gene expression in head and neck cancers with unaltered p53 status and perturbed pRb cell cycle control. Oncogene 21:1510-1517;

- 68] Weinberger PM, Yu Z, Haffty BG, Kowalski D, Harigopal M, Brandsma J, et al. (2006). Molecular classification identifies a subset of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancers with favorable prognosis. *J Clin Oncol* 24:736-747;
- 69] Chandarana SP, Lee JS, Chanowski EJ, Sacco AG, Bradford CR, Wolf GT, Prince ME, Moyer JS, Eisbruch A, Worden FP, et al: Prevalence and predictive role of p16 and epidermal growth factor receptor in surgically treated oropharyngeal and oral cavity cancer. *Head Neck*. 2013, 35:1083-1090;
- 70] Jenkins G, O'Byrne KJ, Panizza B, Richard DJ. Genome Stability Pathways in Head and Neck Cancers. *Int J Genomics*2013; 2013: 464720 [PMID: 24364026 DOI: 10.1155/2013/464720];
- 71] Wang H, Sun R, Lin H, Hu WH. P16INK4A as a surrogate biomarker for human papillomavirus-associated oropharyngeal carcinoma: consideration of some aspects. *Cancer Sci*2013; 104: 1553-1559 [PMID: 24344719 DOI: 10.1111/cas.12287];
- 72] Lewis JS, Thorstad WL, Chernock RD, Haughey BH, Yip JH, Zhang Q, El-Mofty SK. p16 positive oropharyngeal squamous cell carcinoma: an entity with a favorable prognosis regardless of tumor HPV status. *Am J Surg Pathol*2010; 34: 1088-1096;
- 73] Stephen JK, Divine G, Chen KM, Chitale D, Havard S, Worsham MJ. Significance of p16 in Site-specific HPV Positive and HPV Negative Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Clin Oncol*2013; 2: 51-61 [PMID: 23935769];
- 74] Park K, Cho KJ, Lee M, Yoon DH, Kim J, Kim SY, Nam SY, Choi SH, Roh JL, Han MW, Lee SW, Song SY, Back JH, Kim SB. p16 immunohistochemistry alone is a better prognosticator in tonsil cancer than human papillomavirus in situ hybridization with or without p16 immunohistochemistry. *Acta Otolaryngol*2013; 133: 297-304 [PMID: 23130632 DOI: 10.3109/00016489.2012.741327];
- 75] Blitzer, G.C.; Smith, M.A.; Harris, S.L.; Kimple, R.J. Review of the clinical and biologic aspects of human papillomavirus-positive squamous cell carcinomas of the head and neck. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*2014, 88, 761–770;
- 76] Liang C, Marsit CJ, McClean MD, Nelson HH, Christensen BC, Haddad RI, Clark JR, Wein RO, Grillone GA, Houseman EA, Halec G, Waterboer T, Pawlita M, Krane JF, Kelsey KT. Biomarkers of HPV in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res*. 2012, 72:5004-5013;
- 77] Ang KK, harris J, Wheeler r, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *nEngl J Med* 2010;363:24-35;
- 78] Chaturvedi AK. Epidemiology and clinical aspects of HPV in head and neck cancers. *head and neck Pathol* 2012;6:S16-S24;
- 79] Marur S, D'Souza g, Westra Wh, et al. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *lancet oncol* 2010;11:781-9;
- 80] Stransky n, Egloff AM, Tward AD, et al. The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. *Science* 2011;333(6046):1157-1160;
- 81] Klussmann JP, Mooren JJ, lehn M, et al. Genetic signatures of HPV-related and unrelated oropharyngeal carcinoma and their prognostic implications. *Clin Cancer res* 2009;15:1779-86;

- 82| Lindel K, Beer KT, Laissue J, Greiner RH, Aebersold DM (2001). Human papillomavirus positive squamous cell carcinoma of the oropharynx: a radiosensitive subgroup of head and neck carcinoma. *Cancer* 92: 805-813;
- 83| | Ang KK, Sturgis EM. Human papillomavirus as a marker of the natural history and response to therapy of head and neck squamous cell carcinoma. *Semin radiat oncol* 2012;22:128-42;
- 84| Prince A, Aguirre-Ghizo J, Genden E, Posner M, Sikora A. Head and neck squamous cell carcinoma: new translational therapies. *Mt Sinai J Med* 2010; 77: 684-699 [PMID: 21105129 DOI: 10.1002/msj.20216];
- 85| lassen P, Eriksen Jg, hamilton-Dutoit S, et al. Effect of HPV-associated p16INK4A expression on response to radiotherapy and survival in squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin oncol* 2009;27:1992-8;
- 86| lassen P, Eriksen Jg, hamilton-Dutoit S, et al. HPV-associated p16- expression and response to hypoxic modification of radiotherapy in head and neck cancer. *radiother oncol* 2009;94:30-5;
- 87| Shaw R, Robinson M. The increasing clinical relevance of human papillomavirus type 16 (HPV-16) infection in oropharyngeal cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2011; 49: 423-429 [PMID: 20727631 DOI: 10.1016/j.bjoms.2010.06.023];
- 88| Forastiere AA. Chemotherapy in the treatment of locally advanced head and neck cancer. *J Surg Oncol.* 2008, 97:701-707;
- 89| Leclerc M, Maingon P, Hamoir M, Dalban C, Calais G, Nuyts S, Serre A, Gregoire V. A dose escalation study with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in T2N0, T2N1, T3N0 squamous cell carcinomas (SCC) of the oropharynx, larynx and hypopharynx using a simultaneous integrated boost (SIB) approach. *Radiother Oncol.* 2013, 106:333-340;
- 90| Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, Raben D, Baselga J, Spencer SA, Zhu J, Yousoufian H, Rowinsky EK, Ang KK. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010; 11: 21-28 [PMID: 19897418 DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70311-0];
- 91| Koutcher L, Sherman E, Fury M, Wolden S, Zhang Z, Mo Q, Stewart L, Schupak K, Gelblum D, Wong R, Kraus D, Shah J, Zelefsky M, Pfister D, Lee N. Concurrent cisplatin and radiation versus cetuximab and radiation for locally advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 915-922 [PMID: 20947269 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.07.008];
- 92| Psyrri A, Sasaki C, Vassilakopoulou M, Dimitriadis G, Rampias T. Future directions in research, treatment and prevention of HPV-related squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck Pathol* 2012; 6 Suppl 1: S121-S128 [PMID: 22782231 DOI: 10.1007/s12105-012-0361-8];
- 93| Lui VW, Grandis JR. Primary chemotherapy and radiation as a treatment strategy for HPV-positive oropharyngeal cancer. *Head Neck Pathol* 2012; 6 Suppl 1: S91-S97 [PMID: 22782228 DOI: 10.1007/s12105-012-0364-5];
- 94| Garland SM, Smith JS. Human papillomavirus vaccines: current status and future prospects. *Drugs* 2010; 70: 1079-1098 [PMID: 20518577 DOI: 10.2165/10898580-000000000-00000];

- 95| Lu B, Kumar A, Castellsagué X, Giuliano AR. Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review & meta-analysis. *BMC Infect Dis*2011; 11: 13 [PMID: 21226933 DOI: 10.1186/1471-2334-11-13];
- 96| Bhat P, Mattarollo SR, Gosmann C, Frazer IH, Leggatt GR. Regulation of immune responses to HPV infection and during HPV-directed immunotherapy. *Immunol Rev*2011; 239: 85-98 [PMID: 21198666 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2010.00966.x];
- 97| Maeda H, Kubo K, Sugita Y, Miyamoto Y, Komatsu S, Takeuchi S, Umebayashi T, Morikawa S, Kawanishi K, Kameyama Y. DNA vaccine against hamster oral papilloma-virus-associated oral cancer. *J Int Med Res*2005; 33: 647-653 [PMID: 16372582];
- 98| Herrero R, Quint W, Hildesheim A, Gonzalez P, Struijk L, Katki HA, Porras C, Schiffman M, Rodriguez AC, Solomon D, Jimenez S, Schiller JT, Lowy DR, van Doorn LJ, Wacholder S, Kreimer AR. Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *PLoS One*2013; 8: e68329 [PMID: 23873171 DOI: 10.1371/journal.pone.0068329];
- 99| Mehanna H, Olaleye O, Licitra L. Oropharyngeal cancer is it time to change management according to human papilloma virus status? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 20: 120-124 [PMID: 22327790 DOI: 10.1097/MOO.0b013e3283509735];

Imagens

- 100| Hansen, J. T. (2015). Netter - Anatomia Clínica. Elsevier Health Sciences Brazil. Retrieved from <https://books.google.pt/books?id=VWHuCgAAQBAJ>;
- 101| Malik, H. I., Husain, N., & Khan, F. H. (2013). *Advances in Protein Chemistry* Edited by Ghulam Md Ashraf;
- 102| Adaptado de Mirghani, H., et al. Amen, F., Moreau, F., et al. “Do high-risk human papillomaviruses cause oral cavity squamous cell carcinoma?” (2014);